

신경병증성통증 모델쥐에서 냉자극 유발 통증의 교감신경성 의존도

연세대학교 의과대학 생리학교실 및 *울산대학교 의과대학 마취과학교실

최병욱 · 최 윤* · 곽영섭 · 남택상 · 백광세 · 임중우

= Abstract =

Sympathetic Dependency of Cold-evoked Pain Behavior Seen in Rats with Peripheral Neuropathy

Byung Ock Choi, M.D., Yoon Choi, M.D., Ph.D.*, Young Seob Gwak, M.S.
Taick Sang Nam, M.D., Ph.D., Kwang Se Paik, M.D., Ph.D.
and Joong Woo Leem, Ph.D.

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine
*Department of Anesthesiology, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Peripheral nerve injury sometimes leads to chronic neuropathic pain such as causalgia. A subset of patients with causalgia have a sympathetically maintained pain which is often evoked by cooling stimuli. However, our knowledge on adrenergic receptor types responsible for cold-evoked pain that is sympathetically dependent is lacking. The present study was conducted to investigate subtypes of adrenoceptors involved in mediating cold-evoked pain that developed following peripheral nerve injury.

Methods: Neuropathic surgery was performed by a unilateral ligation of L5 and L6 spinal nerves of rats. Behavioral sign of cold-evoked pain was examined for 5 min by measuring cumulative duration of time that the rat lifted its foot off a metal plate held at cold temperature (5°C). Whether cold-evoked pain behavior was affected by antagonists of various subtypes of adrenoceptors, which were administered intraperitoneally before and after the ligation, was investigated.

Results: After ligation, duration of foot lifting on the ligated side at cold temperature increased as compared to the pre-operative period. This increase maintained for the entire 40-day test period. Pretreatment with alpha-antagonist phentolamine produced a suppression of cold-evoked pain behavior that was not affected by beta-antagonist propranolol pretreatment. Prazosin, alpha-1 antagonist, suppressed cold-evoked pain behavior when treated either before or after nerve ligation. On the other hand, alpha-2 antagonist yohimbine was without effect on cold-evoked pain behavior whether it was treated before or after the ligation.

Conclusions: The results suggest that peripheral nerve injury develops cold-evoked pain that is sympathetically dependent, and that alpha-1 adrenoceptor plays a critical role for the generation of this type of pain in its initiation as well as maintenance.

Key Words: Adrenoceptor, Causalgia, Nerve injury, Neuropathic pain.

책임저자 : 임중우, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 생리학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5195, Fax: 02-393-0203, E-mail: jwleem@yumc.yonsei.ac.kr

이 논문은 '1999년도 연세대학교 학술연구비'에 의하여 연구되었음.

서 론

말초신경이 손상을 받은 후에는 신경병증성통증(neuropathic pain)이 빈번히 유발되는데 이에겐 자발통(spontaneous pain), 이질통(allodynia) 그리고 통각과민(hyperalgesia) 등이 특징적으로 포함된다^{1,2}. 신경병증성통증에서 교감신경활동에 의존하는 경우가 있는데 이에겐 교감신경성통증(sympathetically maintained pain)이 포함된다. 교감신경성통증 역시 상술한 증후군을 동반하는데, 이러한 통증을 보유한 환자에서는 자발통을 포함하여 기계적자극에 의한 이질통과 냉자극에 의한 통각과민을 전형적으로 관찰할 수 있다³. 교감신경성통증의 치료에 교감신경차단법이 임상적으로 자주 이용되고 있으나, 그 효과는 교감신경차단의 시기나 방법에 따라 일정치 않으며 시간의 경과에 따라 효과가 소멸되면서 증상이 오히려 더욱 악화되는 등의 문제점이 보고되었다⁴. 더구나 이질병에 대한 병리생리학적 발병 원인이나 기전에 대해서는 아직 만족할 만한 연구결과가 보고되지 않고 있는 실정이다⁵.

교감신경성통증 연구를 위한 여러 동물모델이 쥐를 이용하여 개발되었는데, 이들 모델쥐에서는 공통적으로 임상에서의 교감신경성통증 환자에서 전형적으로 나타나는 자발통, 이질통 및 냉통각과민과 유사한 행동학적 징후가 관찰된다⁶⁻⁸. 이러한 징후는 신경손상 후 교감신경차단에 의하여 소멸되거나 신경손상 전 교감신경차단에 의하여 유발되지 않음도 보고되었다⁹⁻¹¹. 이상의 결과는 이들 동물모델이 교감신경성통증에 대한 좋은 실험모델로서 이용될 수 있음을 시사한다.

교감신경성통증의 유발기전에 대한 연구는 말초 및 중추신경계의 형태와 기능에 있어서의 변화에 초점을 맞추어 여러 가설 및 실험증거를 제시하고 있다. 특히 말초신경계의 변화로서 신경손상 후 교감신경절후섬유가 비정상적으로 자라나 구심성 체감각신경과 연결을 이룰 것이라고 제안되었는데, 이는 교감신경활동이 체감각신경을 통한 통증체계에 영향을 주어 비정상적인 통증 유발에 공헌할 수 있다는 점에서 설득력 있게 받아들여지고 있다. 실제로 말초신경손상 후 교감신경섬유와 체감각신경간에 비정상적인 연결이 유도되었음에 대한 형태학적 증거가 제

시되었으며¹²⁻¹⁵, 이러한 형태학적 연결이 기능적으로 시냅스를 이루고 있음에 관한 증거도 제시되었다^{16,17}.

말초신경손상 후 유도되는 교감신경과 체감각신경간의 시냅스를 통하여 교감신경활동이 체감각신경으로 전달되는 과정을 매개하는 아드레날린수용체의 종류에 관해서는 의견이 일치하지 않고 있다. 즉, Perl¹⁸은 부분적 말초신경 손상 후 교감신경절후섬유가 퇴화되면서 그 근처에 존재하던 통증수용체에서 아드레날린에 대한 감수성이 발현되고 그 결과 체감각수용체가 아드레날린에 대하여 반응을 하게되는데 이러한 비정상적인 반응은 알파-2 수용체에 의하여 매개될 것이라고 보고하였다. 한편 임상연구 결과^{4,19}에 의하면 교감신경성통증환자 중 교감신경절제술 치료에 의하여 통증이 일시적으로 사라졌다가 재발된 환자의 경우에서 통증 유발 부위에 아드레날린을 주사해 준 결과 가해진 아드레날린에 의하여 통증이 유발되었으며 반대편 정상 피부에 아드레날린을 가했을 때는 통증이 유발되지 않았음이 관찰되었는데, 이 경우 아드레날린에 의한 통증 유발이 알파-1 수용체의 활성화에 의하여 이루어 질 것이라고 하였다.

L5와 L6 요척수신경의 결찰 후 통증행동(pain behavior)을 보이는 모델쥐를 이용한 연구에서 교감신경활동이 구심성 체감각신경을 활성화시키며, 이때 서로 다른 종류의 체감각신경의 활성화가 서로 다른 종류의 아드레날린수용체를 매개하여 이루어짐이 보고되었다^{20,21}. 이에 기초하면 말초신경손상 모델쥐에서 관찰되는 여러 통증 행동이 그 생성에 있어서 서로 다른 아드레날린수용체의 활성화가 관여할 것임을 가정할 수 있으며, 따라서 각 통증 행동에 관한 아드레날린 의존도의 특성을 조사하여야 할 필요성이 요구된다. 본 연구에서는 L5-L6 요척수신경 결찰 모델쥐를 이용하여 이에서 관찰되는 냉자극 유발 통증에 관하여 교감신경성 의존도를 조사하고 이 통증의 개시나 유지에 관여하는 아드레날린 수용체의 종류를 규명하고자 실험을 실시하였다.

대상 및 방법

1) 교감신경성통증 모델동물 제작 및 실험군 분류

실험동물로는 체중 150~250 g의 흰쥐(Sprague-Dawley)를 이용하였다. Halothane (1~2%), O₂ 및 N₂O (2:1)의 혼합가스로 동물을 마취시킨 후, 요추부위

피부의 털을 깎고 척추의 정중선을 따라 피부를 절개한 다음 주위 근육을 젖혀 한쪽의 좌골신경으로 합쳐지는 세개의 요척수신경(L4-L6)들 중 하나 또는 두개의 신경을 노출시켜, 이들을 3-0 silk thread로 묶어 결찰한 뒤 근육과 피부를 다시 봉합해 모델을 제작하였다. 마취에서 완전히 깨어난 것을 확인한 다음, 동물을 사육실로 옮겨 생존시켰다. 실험은 신경 결찰만 가해준 군과 신경결찰과 아드레날린수용체 차단제 처치군으로 먼저 분리하였는데, 후자의 경우는 아드레날린 차단제의 전처치군과 후처치군으로 나누어 실시하였다.

2) 행동검사

본 연구실에서는 전기생리학 실험을 통하여 부분적 말초 신경손상 후 손상 받지 않은 체감각신경에서 아드레날린 감수성이 유도됨을 관찰하였었는데, 특히 통증신경섬유(nociceptive nerve fiber)의 말단에 연결된 통증수용체(nociceptor)에서 알파-1 수용체의 발현이 아드레날린 감수성 유도에 중요하게 공헌할 것임을 밝힌 바 있다^{20,22}. 이러한 전기생리실험의 결과를 교감신경성 통증의 증상 중 자주 관찰되는 냉자극 유발 통증에 관한 유발기전의 설명에 적용해 보고자 다음의 실험을 실시하였다. 즉 L5-L6 척수신경 결찰 모델쥐에서 냉자극에 의한 통증행동에 관하여 조사하고, 다음 단계로 이러한 냉자극 유발 통증행동의 교감신경성 의존도를 조사하고, 마지막으로 냉자극 유발 통증행동의 교감신경성 의존도를 중재하는데 관여하는 아드레날린 수용체 종류를 조사하였다.

냉자극 유발 통증에 관한 행동검사를 위해서는 동물을 5°C로 일정하게 유지한 동판위에 올려놓고 5분 동안에 바닥으로부터 발을 들어올리며 핏는 등의 도피반응을 보이는 총 시간을 측정하였다. 도피반응시간은 신경결찰을 받은 쪽과 받지 않은 쪽 발에서 측정하여 비교하였다. 행동검사 측정은 신경결찰 전에는 이를 동안 하루에 한번씩 그리고 결찰 후 이주일 동안은 매일 그 후는 3일 간격으로 40일 동안 실시하였다.

3) 약물투여

사용한 약물은 아드레날린수용체 아형의 차단제로서, 알파 차단제인 phentolamine mesylate, 베타 차단제인 propranolol HCl, 알파-1 차단제인 prazosin HCl,

알파-2 차단제인 yohimbine HCl을 사용하였다(모든 약물은 Sigma사, USA에서 구입). 각 약물은 탈이온화 물에 녹여서 복강 내로 투여하였다.

냉자극 유발 통증행동의 생성에 있어서 개시나 유지에 교감신경활동이 관여하는지는 신경 결찰 전이나 후에 알파 수용체의 차단제인 phentolamine (4 mg/kg)을 복강 내로 주사하고 전처치가 통증행동 생성에 미치는 영향 또는 후처치가 이미 생성된 통증행동에 미치는 영향을 각각 조사하였다.

한편 냉자극 유발 통증행동의 개시 및 유지에 어떤 알파 수용체의 아형이 중요하게 공헌할 것인지는 위와 동일한 방법으로 알파-1 또는 알파-2 수용체의 차단제로서 각각 prazosin (4 mg/kg)이나 yohimbine (4 mg/kg)을 사용하여 조사하였다.

4) 통계처리

모든 실험성적은 평균±표준오차로 나타내었다. 신경 결찰 전에 대한 결찰 후의 시간경과에 따른 냉자극 유발 통증행동의 차이 유무에 관한 판정은 Friedman test로 분석하였다. 약물을 투여해준 군과 투여치 않은 군간에 있어서 일정한 시간대에 있어서의 차이는 Mann-Whitney rank sum test로 분석하였다. 모든 경우의 통계검사에서 P값이 0.05보다 작은 경우에만 의의 있는 차이가 있다고 간주하였다.

결 과

1) 말초신경손상 후 생성되는 냉자극 유발 통증행동의 교감신경활동 의존성

일반적으로 정상쥐나 모델쥐의 결찰 받지 않은 쪽 발의 경우, 5°C 금속판 위에서는 5분의 측정기간 동안 약 30~40초 정도의 도피반응을 보였다. Fig. 1은 한쪽(왼쪽)의 L5-L6 척수신경 결찰 후 시간 경과에 따라 양쪽 발에서 나타나는 5°C 금속판으로부터의 도피반응 정도를 보여준다. 즉, 신경 결찰 전에는 양쪽 발 모두 약 30~40초 가량의 도피반응을 보였는데, 신경 결찰 후에는 결찰 반대 쪽 발은 그 상태를 유지하였으나 결찰 쪽 발은 결찰 후 1일째부터 그 도피반응의 정도가 현저히 증가하여 약 2주간 지속되다가 그 이후 점차적으로 감소하였는데 이는 결찰 전의 도피반응의 정도에 비하여서는 항진된 상태로서 이러한 상태는 측정기간인 40일 동안 유지되었다.

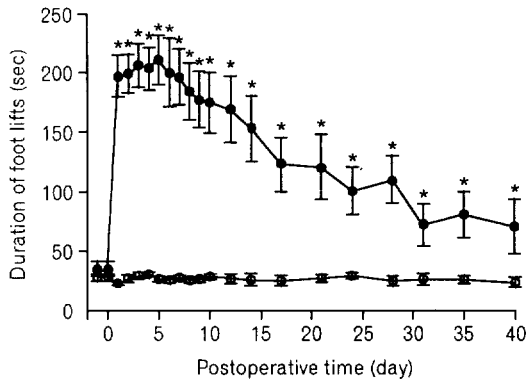


Fig. 1. Changes in paw sensitivity to cold following nerve ligation. Paw sensitivity to cold was expressed as the duration of foot lifts on a plate of 5°C for the 5-min testing period. Sensitivity test started on 1 day prior to ligation of left L5 and L6 spinal nerves that was done on day 0. Before the ligation, both paws showed 30~40 seconds of the lift duration. One day after the ligation, paw lifts on the injured side (closed circles) increased in duration to the maximum and remained so as long as about 1 week. Although increased lift duration dropped gradually thereafter, it was still higher than the pre-operative value until the postoperative day-40. On the other hand, paw lifts on the uninjured side (open circles) remained unchanged throughout the entire 40 days of the measuring period. Asterisks indicate to be significantly different from the pre-operative value ($p < 0.05$ by Friedman test followed by multiple comparisons).

2) 아드레날린 차단제의 처치가 냉자극 유발 통증행동에 미치는 영향

냉자극 유발 통증행동은 phentolamine의 전처치에 의하여 그 생성이 현저하게 억제되었으며 이러한 억제는 약 9일간 지속되었다(Fig. 2A). 한편 베타 수용체 차단제인 propranolol의 전처치는 신경결찰에 의해 생성되는 냉자극 유발 통증행동에 영향을 주지 않음을 관찰할 수 있었다. Fig. 2B는 신경결찰 후 생성된 냉자극 유발 통증행동에 phentolamine의 후처치가 미치는 영향을 보여준다. 즉 신경결찰 후 3일간 유발된 냉자극 유발 통증행동을 관찰한 다음 phentolamine (4 mg/kg)을 복강 내로 주사해 준 결과 통증행동은 현저하게 억제되기 시작했으며 이러한 억제양상은 약 7일간 유지되었다.

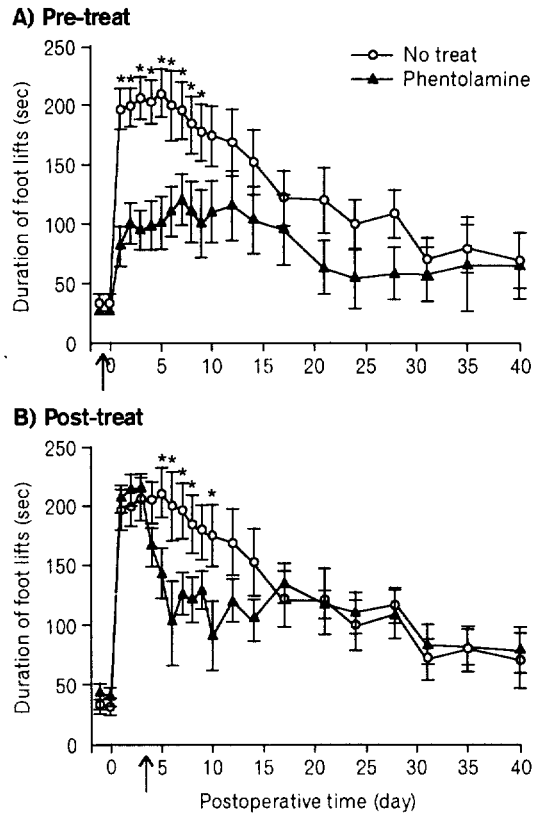


Fig. 2. Effect of phentolamine treatment on responses to cold plate testing. Paw lifts on a cold plate were measured on the both sides of feet and the only the data taken from the injured side were shown. Alpha-adrenergic antagonist phentolamine was administered intraperitoneally (4 mg/kg) 30 min before (A) or 3 days after (B) the spinal nerve ligation (arrows at the bottoms of graphs). Measurements were made 1 day and 1 hour prior to phentolamine treatment and subsequent days after the ligation (closed triangles). In each graph, data for neuropathic rats without phentolamine treatment (open circles) were taken from Fig. 1 for a comparison. Asterisks indicate significant difference between rats with and without phentolamine treatment ($p < 0.05$ by Mann-Whitney rank sum test for unpaired data).

3) 알파 수용체 아형 차단제의 처치가 냉자극 유발 통증행동의 발생에 미치는 영향

신경 결찰 후 생성되는 냉자극 유발 통증행동에 있어서 알파-1 수용체의 차단제인 prazosin (4 mg/kg)

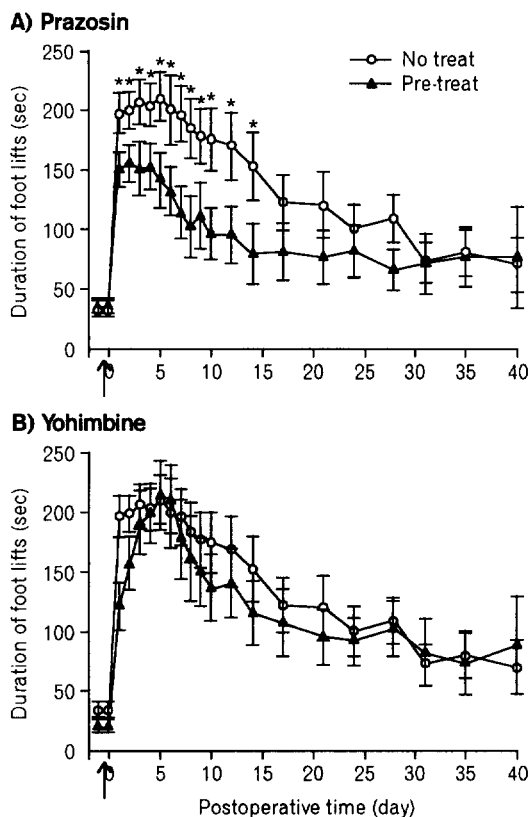


Fig. 3. Effect of pretreatment of prazosin or yohimbine on responses to cold plate testing. One group of rats were treated with alpha-1 adrenergic antagonist prazosin (A) and the other with alpha-2 adrenergic antagonist yohimbine (B) intraperitoneally (4 mg/kg each) 30 min before the spinal nerve ligation (arrow at the bottom of each graph). Duration of paw lifts per 5 min on a cold plate was measure on the injured side (closed triangles). In each graph, data for nerve injured rats without drug treatment were taken from Fig. 1 for a comparison (open circles). Asterisks indicate significant difference between rats with and without drug treatment ($p < 0.05$ by Mann-Whitney rank sum test for unpaired data). Note that pre-treatment of prazosin, but not yohimbine, depressed the injury-induced paw sensitivity to cold.

이나 알파-2 수용체의 차단제인 yohimbine (4 mg/kg)의 전처치가 이에 미치는 영향을 Fig. 3에 나타내었다. 냉자극 유발 통증행동은 prazosin의 전처치에 의하여 그 통증행동의 생성 억제되었으나(Fig. 3A), yo-

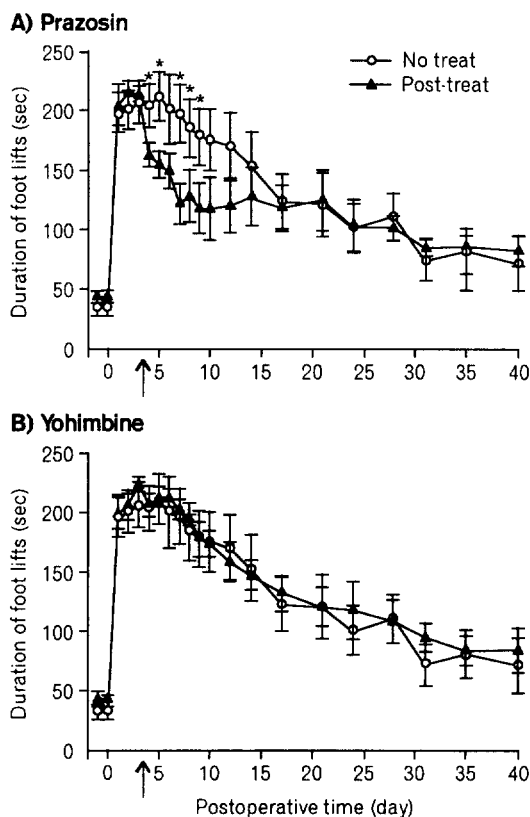


Fig. 4. Effect of posttreatment of prazosin or yohimbine on responses to cold plate testing. One group of rats were treated with alpha-1 adrenergic antagonist prazosin (A) and the other with alpha-2 adrenergic antagonist yohimbine (B) intraperitoneally (4 mg/kg each) 3 days after the spinal nerve ligation (arrow at the bottom of each graph). Duration of paw lifts per 5 min on a cold plate was measure on the injured side (closed triangles). In each graph, data for nerve injured rats without drug treatment were taken from Fig. 1 for a comparison (open circles). Asterisks indicate significant difference between rats with and without drug treatment ($p < 0.05$ by Mann-Whitney rank sum test for unpaired data). Note that posttreatment of prazosin, but not yohimbine, depressed the maintained increase in paw sensitivity to cold.

himbine의 전처치에 의해서는 신경 손상 직후만 제외하고는 통증행동의 생성에 영향을 미치지 않았다(Fig. 3B).

한편, 이미 생성된 냉자극 유발 통증행동에서 각

약물의 후처치에 의한 효과는 Fig. 4에서 볼 수 있는데, prazosin의 후처치는 생성된 통증행동을 억제함을 보였는데(Fig. 4A), 이러한 억제 양상은 phentolamine의 후처치에 의한 억제 양상(Fig. 2B)과 비슷하였다. 그러나 생성된 냉자극 유발 통증행동은 yohimbine의 후처치에는 영향을 받지 않았다(Fig. 4B).

고 찰

본 연구에서는 L5와 L6 요척수신경을 결찰한 쥐에서 냉자극에 의한 통증행동이 유발됨을 보였고 이러한 통증행동의 생성은 신경 결찰 전이나 후에 알파-1 수용체를 처치하였을 때 억제되거나 알파-2 수용체의 전처치나 후처치에 의해서는 영향을 받지 않음을 보였다. 이는 말초신경손상 후 나타나는 냉자극 유발 통증이 개시와 유지되는데 있어서 알파-1 아드레날린수용체의 작용을 매개하여 이루어지는 교감신경활동 의존적 통증임을 시사한다. 임상적으로는 말초신경손상 후 통증을 호소하는 작열통 환자에서 아드레날린 수용체 길항제인 phentolamine의 처치에 의해 통증이 완화되었으며²³⁾, 알파-2 효현제인 clonidine 처치에 의한 통증완화를 보인 피부 조직에 알파-1 효현제인 phenylephrine을 가해준 결과 통증이 재발하였음¹⁹⁾이 보고되었다. 본 연구 결과는 이러한 임상보고와 견줄 수 있는데, 이들 결과는 말초신경손상 후 말초피부에 존재하는 체감각수용체에서 알파-1 수용체가 비정상적으로 발현되어 아드레날린에 대한 감수성이 생성될 것임을 암시한다.

말초신경 손상 후 유도되는 교감신경성 통증에서 이를 중재하는데 관여하는 아드레날린 수용체에 관하여서는 아직 논란의 대상이 되고 있다. 본 연구에서 사용한 L5-L6 요척수신경 결찰 모델쥐의 경우 결찰을 받지 않은 척수신경(L4)과 연결된 L4 후근 내에 존재하는 구심성 신경은 말초 쪽의 축색이 손상 받지 않고 피부의 체감각 수용체와 연결되어 있다. 본 연구실에서는 이러한 모델쥐를 이용한 전기생리 실험을 통하여 L4 후근 내에 존재하는 구심성 신경 섬유 중 C-섬유의 일부(약 10%)가 교감신경 자극이나 외부에서 주입한 아드레날린에 의하여 흥분성 반응을 보임과, 이러한 교감신경성 흥분반응은 주로 알파-1 수용체를 중재하여 이루어짐이 관찰하였다²²⁾. 이 결과는 말초신경 손상 동물모델로부터 적출한 피

부-신경 표본을 이용한 in vitro 실험에서 피부에 관류해준 알파-1 수용체 효현제에 의하여 피부에 분포하는 통증신경섬유의 일부에서 흥분성 반응이 유발됨을 관찰한 실험 결과²⁴⁾와 일치함을 보인다. 이들 실험결과는 교감신경성 통증 환자에서 통증부위의 피부에 알파-1 수용체 효현제인 phenylephrine을 가해 주었을 때 그 통증의 정도가 심해진다는 임상 결과¹⁹⁾를 지지한다. 또한 본 연구에서는 발에 가해진 냉자극에 의해 유발된 통증행동이 알파-2 차단제 보다는 알파-1 차단제에 의하여 의의 있게 억제됨을 관찰하였다(Fig. 3, 4). 이상의 결과는 교감신경성 통증의 생성에 있어서 알파-1 수용체가 알파-2 수용체보다 중요하게 공헌할 것임을 시사한다. 한편 Birder 및 Perl²⁵⁾은 말초신경손상 후 손상 받지 않은 C-섬유의 후근절 세포에서 알파-2 수용체에 대한 면역반응도가 증가함을 관찰함으로써 이들 C-섬유와 연결된 말초 피부 내 통증수용체에서의 알파-2 수용체의 발현을 제안하였다. 물론 구심성 C-섬유의 후근절 세포 내 알파-2 수용체의 발현이 이 신경섬유와 연결된 통증수용체에서 알파-2 수용체의 발현을 유도할 것이라고 가정할 수 있으나, 이러한 가정은 피부조직 내 통증수용체에서 발현되는 아드레날린 수용체 종류를 직접적으로 규명할 수 있는 연구가 차후 이루어져야 명확히 규명될 것이다.

말초신경손상 후 통증수용체에서 알파-1 아드레날린수용체가 발현되면 이러한 수용체는 교감신경활동에 의하여 신경입펄스를 생성하고 생성된 입펄스는 증추로 입력되면서 통증으로 인식되게 될 것이다. 이때 관찰할 수 있는 통증의 형태로서 자발성 통증을 생각할 수 있다. 즉 교감신경의 자발적 신경활동에 의하여 신경말단으로부터 유리되는 노르아드레날린에 의하여 아드레날린 수용체를 발현시킨 통증수용체가 흥분되고 그 결과 자발성 통증이 유도될 것이다. 이는 작열통 환자에서 자주 관찰되는 자발통에 관한 가능한 설명으로 제시할 수 있다. 이러한 가능성은 신경손상 모델쥐에서 신경 손상 주변부위의 통증수용체 일부에서 노르아드레날린에 대한 감수성이 유도됨을 보인 연구²²⁾와 모델쥐에서 관찰된 자발적 통증행동이 알파-1 차단제인 prazosin에 의하여 일부 억제됨을 보인 연구²⁶⁾에 의하여 뒷받침되어진다.

한편 본 연구결과는 알파-1 차단제가 말초신경손

상 모델쥐에서 관찰된 항진된 냉자극 유발 통증반응을 억제함을 보임으로서 냉자극 유발 통증에 알파-1 수용체가 관련되어 있음을 시사한다. 앞서 언급한대로 신경손상 후 통증수용체에서 알파-1 수용체가 비정상적으로 발현된다면 이를 통한 냉자극 유발 통증 반응을 설명하는 데에는 두 가지 가능성을 생각할 수 있다. 즉, 첫째는, 냉자극에 의하여 말초로 출력되는 교감신경성 신경활동이 항진되어 말초의 교감신경말단으로부터 유리되는 노르아드레날린의 양이 증가한 결과 아드레날린 수용체를 함유한 통증수용체의 흥분성이 증가되어 통증의 정도가 항진될 가능성이 있다. 이는 교감신경활동을 증가시켜주는 cold pressor test를 이용한 말초로의 혈류량 조사에서 작열통 환자의 경우가 정상인에 비하여 신경손상 부위의 혈류량이 감소됨을 보인 임상연구 결과²⁷⁾에 의하여 뒷받침된다. 둘째, 가능성은 말초신경손상 후 냉자극에 반응을 보이는 통증수용체의 민감화 즉 감각(sensitization)이다. 이 경우는 신경손상 후 통증수용체가 정상상태에 비하여 냉자극에 대한 반응 역치값이 저하되어 격렬한 신경입펄스를 생성하고 이러한 신경입펄스가 중추로 전달되면서 항진된 통증 유발이 이루어질 수 있을 것이다. Ali 등²⁴⁾은 부분적 말초신경 손상 동물모델을 이용한 연구에서 손상된 신경의 지배를 받는 피부에 분포하는 통증신경섬유의 흥분성이 정상 동물의 그것과 비교하여 항진되어 있음을 관찰함으로써 통증수용체의 감각 가능성을 제시하였다.

말초신경이 부분적으로 손상 받았을 때 살아남은 구심성 신경섬유에 연결된 통증수용체의 민감화는 손상 받은 구심성 신경섬유에서 발생하여 말초 쪽으로 전달되는 격렬한 신경입펄스에 의하여 신경말단(즉, 통증수용체)으로부터 방출된 substance-P와 같은 신경펩타이드의 작용 때문일 것으로 생각할 수 있다. 이러한 가능성은 통증신경섬유로부터 substance-P를 고갈시키는 capsaicin을 작열통 환자에게 처치해 준 결과 통증이 완화되었다는 임상연구결과²⁸⁾에 의하여 부분적으로 지지 받을 수 있다. 또한 좌골신경을 부분적으로 손상시킨 모델쥐에 대한 연구는 손상 받은 쪽 하지에서 신경펩타이드의 방출이 증가되고 염증반응이 생성됨을 보고하였다²⁹⁾. 이러한 연구결과에 기초하면 통증수용성 신경섬유의 손상은 말초 쪽 신경말단으로부터의 신경펩타이드의 방출을 야기

하여 말초 조직에서 신경인성 염증(neurogenic inflammation)을 유도하고 이러한 염증이 이웃하는 통증수용체의 흥분성을 증가시키는 민감화에 공헌할 것이라고 가정할 수 있다. 한편 민감화된 통증수용체가 아드레날린에 대한 감수성을 습득하는데 있어서도 신경펩타이드나 염증유발인자가 중요하게 작용할 것으로 생각된다. 이는 생체에서 방출되는 노르아드레날린이 정상적인 피부에서는 열자극에 대한 역치에 영향을 미치지 않으나 capsaicin을 전처치하여 민감화 시킨 피부에서는 열자극에 대한 감수성을 현저히 증가시켰고 이러한 항진된 열과민성은 알파-1 아드레날린 수용체에 의하여 매개되었음을 관찰한 임상연구결과³⁰⁾에 의하여 뒷받침되어 진다.

결론적으로 본 연구에서는 부분적으로 말초신경에 손상을 받은 쥐에서 냉자극에 의해 통증행동이 유발되고 이러한 비정상적인 통증행동이 교감신경성 의존적임을 보였다. 또한 냉자극에 의해 유발되는 통증행동은 그 개시 및 유지에 있어서 알파-1 수용체의 작용에 의하여 이루어짐을 알 수 있었다. 이러한 연구결과는 말초신경 손상 후 유발되는 교감신경성 통증의 관리에 있어서 알파-1 차단제의 활용가능성을 시사해준다.

참 고 문 헌

- 1) Bonica JJ: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica JJ, ed. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia, Lea and Febiger. 1990, pp220-43.
- 2) Mitchell SW: Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia, JB Lippincott. 1872, pp252-300.
- 3) Roberts WJ: A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain 1986; 24: 297-311.
- 4) Wallin G, Torebork E, Hallin R: Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. In: Zotterman Y, ed. Sensory functions of the skin in primates. Oxford, Pergamon Press. 1976, pp489-99.
- 5) Campbell JN, Meyer RA, Raja SN: Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain? APS Journal 1992; 1: 3-11.
- 6) Bennett GJ, Xie YK: A peripheral mononeuropathy in

- rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- 7) Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-63.
 - 8) Seltzer Z, Dubner R, Shir Y: A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18.
 - 9) Attal N, Neil A, Chen L, Guilbaud G: Effects of adrenergic depletion with guanethidine before and after the induction of a peripheral neuropathy on subsequent mechanical-, heat- and cold-sensitivities in rats. *Pain Suppl* 1990; 5: S464.
 - 10) Kim SH, Na HS, Sheen K, Chung JM: Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993; 55: 85-92.
 - 11) Shir Y, Seltzer Z: Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991; 45: 309-320.
 - 12) Chung K, Kim HJ, Na HS, Park MJ, Chung JM: Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1993; 162: 85-8.
 - 13) Chung K, Lee BH, Yoon YW, Chung JM: Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol* 1996; 376: 241-52.
 - 14) Ramer MS, Bisby MA: Normal and injury-induced sympathetic innervation of rat dorsal root ganglia increases with age. *J Comp Neurol* 1998; 394: 38-47.
 - 15) Ramer MS, French GD, Bisby MA: Wallerian degeneration is required for both neuropathic pain and sympathetic sprouting into the DRG. *Pain* 1997; 72: 71-8.
 - 16) Devor M, Janig W, Michaelis M: Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol* 1994; 71: 38-47.
 - 17) Janig W, McLachlan M: The role of modifications in noradrenergic peripheral pathways after nerve lesions in the generation of pain. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues*. Seattle, IASP Press. 1994, pp101-28.
 - 18) Perl ER: A reevaluation of mechanisms leading to sympathetically related pain. In: Fields HL and Liebeskind JC eds. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues*. Seattle, IASP Press. 1994, pp129-50.
 - 19) Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN: Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically-maintained pain. *Pain* 1991; 47: 309-17.
 - 20) Choi Y, Shin HC, Leem JW, Shin HK: Adrenaline-sensitivity induced at the receptive terminals of undamaged sensory neurons after partial nerve injury. *Soc Neurosci Abstr* 1996; 22: 1809.
 - 21) Leem JW, Gwak YS, Nam TS, Paik KS: Involvement of alpha2-adrenoceptors in mediating sympathetic excitation of injured dorsal root ganglion neurons in rats with spinal nerve ligation. *Neurosci Lett* 1997; 234: 39-42.
 - 22) Nam TS, Yeon DS, Leem JW, Paik KS: Adrenergic sensitivity of uninjured C-fiber nociceptors in neuropathic rats. *Yonsei Med J* 2000; 41: 252-7.
 - 23) Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991; 74: 691-8.
 - 24) Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV, Chien HF, Flavahan NA, Campbell JN, et al: Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999; 81: 455-66.
 - 25) Birder LA, Perl ER: Expression of α_2 -adrenergic receptors in rat primary afferent neurons after peripheral nerve injury or inflammation. *J Physiol* 1999; 515: 533-42.
 - 26) Leem JW, Gwak YS, Nam TS, Paik KS: Adrenoceptor subtype mediating ongoing and cold-induced pain behaviors in rats with nerve-ligation injury. *Soc Neurosci Abstr* 1999; 25: 1941.
 - 27) Kurvers HA, Hofstra L, Jacobs MJ, Daemen MA, Van den Wildenberg FA, Kitslaar PJ, et al: Reflex sympathetic dystrophy: does sympathetic dysfunction originate from peripheral neuropathy? *Surgery* 1996; 119: 288-96.
 - 28) Rumsfield JA, West DP: Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP* 1991; 25: 381-7.
 - 29) Daemen MA, Kurvers HA, Kitslaar PJ, Slaaf DW, Bullens PH, Van den Wildenberg FA: Neurogenic inflammation in an animal model of neuropathic pain. *Neurol Res* 1998; 20: 41-5.
 - 30) Drummond PD: Enhancement of thermal hyperalgesia by alpha-adrenoreceptors in capsaicin-treated skin. *J Auton Nerv Syst* 1998; 69: 96-102.